

の新規薬物の開発に繋がるものとする。今後の課題として、長期間使用による検討と対象例を増加してその有意性を再確認する必要がある。

5. 評価

1) 達成度について

①データベース、薬効評価システムは、文献情報が絶えず新しくなるので、終点はないが、現時点ではかなり良いものができたと言える。ただ、データベース中の民間薬のクロマトグラフィーによる実験的評価データ及び Web での公開が遅れ、データベースそのものの外部からの評価がなされていないのが問題である。

民間薬の販売や薬剤師の評価並びに薬局等の情報状況については、十分なデータが得られ、副作用情報についても、実際に販売している薬局薬剤師からの情報が得られることが分かった。また、薬局での情報不足、情報の不的確さを予測し、当初からデータベース作成を先行させながら調査を行ったことには間違いなかった。論文発表がない点とデータベースが Web で公開されていない点を考えると全体的達成度は、現時点で 70-80%と考えている。

②シジウム抽出物は in vivo 及び in vitro の研究でマスト細胞、T 細胞、マクロファージに対してアレルギーを改善する働きがあることが、分かってきた。シジウム中の化学成分の分離の困難性から、まだ未知の有効成分（タンニン、テルペノイド、フラボノイドが推定される）があると思われる。しかしいくつかの指標成分が明らかになったことから、抗アレルギー剤と使用することが可能であると考えられる。

③目的のひとつである、IgE の系と非 IgE の系におけるマスト細胞活性化の分子的メカニズムを明らかにすることは、FcεRIβ鎖の発現制御やβ鎖 ITAM 領域の解析を行なったことで、これまでに明らかにされていなかった新たなマスト細胞の活性化経路を見出すことに成功し、さらに TLRs を介した IgE 非依存のマスト細胞活性化機構の存在とそのシグナル伝達経路を明らかにできたことからこの目的に関しては、ほぼ達成されたといえる。さらに生薬抽出

物の検定においても、シジウムによる FcεRI の発現抑制効果などを見出し、加えて今回甘遂から精製した化合物のひとつが有意にマスト細胞活性化に必要なシグナル伝達分子を抑制することを明らかにしたことでより強力な抑制物質の新たな創出、探索するという目的についても達成された。

④シジウムを用いた塗布剤や点鼻液が皮膚掻痒症や鼻アレルギーに有効なことが確認され、抗アレルギー作用として充分期待できることが確認された。新規薬物の開発に期待が持てると思う。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①この研究は健康食品・民間薬・抗アレルギーを主眼とした民間薬の調査研究並びにデータベース作成のための調査並びに実験的データの取得である。学術的には、治療に関連した酵素タンパク質と治療薬から簡単な手法を模式図を考案し、未知の天然由来の成分への適用性が示唆された点大きい。

②社会的には、これまで民間薬・健康食品の安全性・副作用などに関する情報収集が殆ど行われていなかったが、今回の調査により、販売の現場にいる薬局薬剤師からこれらの情報の収集が可能であることが分かった。データベースの公開により、植物成分の基本事項のみならず文献情報などから、薬剤師から患者に提供できる情報の質が高めることができる。

抗アレルギー作用を持つ天然薬物でシジウムのように免疫学的に幅広く研究された例は国内外においてほとんどない。作用機序と安全性が明らかになったシジウムなどの天然薬物を現実にあったアレルギー剤として広く利用されれば、アレルギー改善剤、予防剤としての意義は大きい。

③今回、β鎖 ITAM 内のチロシン残基の 1 つが、マスト細胞のサイトカイン産生の抑制に関係していることを突き止めた。マスト細胞活性化を抑制するという抗アレルギー戦略の中で、この発見の学術的・社会的な意義は大きい。また、TLR2 を介してマスト細胞が脱顆粒し、サイトカイン産生を起こすことは、アトピー性皮膚炎の病変局所などで、黄色ブドウ球菌によりマスト細胞が活性化されることを示す

重要な知見であり、アトピー性皮膚炎におけるマスト細胞の新たな側面を示した点でその貢献度は高い。また、β鎖の遺伝子発現制御機構の解析では、MZP-1がβ鎖の発現制御を標的とした核酸医薬等の標的となりうる可能性を初めて示唆し、シジュウムがFcεRI発現に影響を与えること、甘遂の抗アレルギー能などについても今回、世界に先駆けて明らかにしたことは国際的にも評価されるべきことであると言える。

④二重盲検による臨床的な検討においてもシジュウムの有する抗アレルギー効果は世界的にも充分評価できるものと言える。今後薬物開発への期待が持てる。

3) 今後の展望について

次の点について今後も続けなければ今回の研究の意義が半減すると考えている。

1. 公開予定のデータベースのメンテナンス (データ追加・修正)

2. 民間薬の副作用情報収集システムの構築とアメリカの NATURAL MEDICINE

COMPREHENSIVE

DATABASE (<http://www.naturaldatabase.com>)

のような文献による評価データを収集し、医師・薬剤師などの患者からの相談を受ける専門職に提供するシステム (日本版天然医薬品総合データベース) を考えることが必要である。

3. 医薬品、食品などの広告を総合的に調査し、民間薬 (現時点の分類は食品に含まれる) の広告や表示のあり方のモデルを提案し、広告による被害を防ぐようにしなければならない。

シジュウム中の有効成分の解明は充分とは言えない。今後、未知成分を含め多量のサンプルを単離し、*in vivo*での研究が必要である。

4. β鎖 ITAM のサイトカイン産生抑制能に関しては、遺伝子組換え動物の作製を目指し、*in vitro*で検証してきたことを *in vivo*で解析することが望まれる。

TLRsを介したシグナル伝達がマスト細胞を活性化させることに関して、分子細胞学および生化学的な

解析によってFcεRIを介するシグナル伝達経路との相違、クロストークを分子レベルで明らかにし、サイトカイン産生と脱顆粒反応との分岐点や、アレルギー反応へと向かうマスト細胞の分子的基盤を解明したい。

5. β鎖の遺伝子発現制御については、アレルギー炎症現場のマスト細胞のβ鎖発現強度により、マスト細胞のIgE・抗原に対する反応 (過敏性) が大きく規定されている可能性が強く、アレルギーの病態解明、治療法の開発に向けて、さらにβ鎖遺伝子全長に亘って発現制御領域の解析が必要であるだろう。

6. 甘遂由来の化合物の抗アレルギー効果を Nc/Nga マウスなどのアレルギーモデル動物を用いて *in vivo*で検証することが必要であり、シジュウム中に含まれるFcεRIの発現を低下させる成分の同定やヒトFcεRI発現への影響を検討することが必要だろう。

7. 天然植物シジュウムの薬物への開発と、他の抗アレルギー作用を有する多くの天然植物に対する検討は是非続けるべきであろう。

4) 研究内容の効率性について

この研究は本来、薬局等の調査結果を見てから行うべきであったかもしれないが、定量的なデータはなかったが、今回の調査結果を予測する多数の意見があったので、データベースの作成を同時に進行させたことにより、多数の文献情報とその簡易的利用の開発につなげることができた。

研究内容の効率性について

研究分野の異なった研究者により、研究を進めたことから、予想しえない研究成果が得られ効率性は良いと判断される。更に研究を効率的に進める上では、基礎的な知識と実験技術を習熟したポスドクの導入が必要と考える。

各々の研究課題について、研究協力者でチームを形成し、研究を進めた。具体的にはβ鎖 ITAM の解析は下川を中心に行い、TLRsの解析は権を中心に行った。また、β鎖の遺伝子発現制御機構の解析に関しては高橋、生薬抽出物の検討は鈴木を中心としたチームを形成した。他の研究協力者については、

流動的に各チームの解析をサポートできる体制にした。さらにチーム間での討論や情報交換を活発に行うことで効率の良い研究を行うことができた。

6. 結論

①データベース化に関する調査研究では、各データ間の関連性をどのように取るかが重要で、利用する立場にとって有用にするために、利用者の意見を聞かなければならない。その一つである薬局側の意見を聴いた結果、作成しているものでほぼ十分であることが分かった。また、薬物によるシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害模式図は、多くの植物成分に適用することでその有用性が確認でき、3次元もとより、2次元構造式は簡易的な方法であるので開発研究においても、現場薬剤師にもそれぞれの立場で有用な手段となると考えられる。これらデータベース・模式図の利用の考え方は、患者にとって有効性が高く、副作用の少ない天然由来の薬物の新規探索にも応用できるものと期待できる。

多数のアレルギー疾患の患者が、薬局に民間薬の利用についての情報を求めており、医師と異なる立場で、薬剤師は患者への対応が重要であり、その情報源としてのデータベースは有効に働くものと期待される。

②シジュウムは臨床において、アトピー性皮膚炎、花粉症などのアレルギー疾患に有効性が認められているが、マスト細胞、マクロファージ、T細胞などを対象にした研究においてもそれを裏付ける結果が得られた。また、他の天然薬物についても一部作用機序が明らかになり、科学的に効果が裏付けられた。

③アレルギー性疾患の治療戦略としてマスト細胞の活性化を標的としたものであったが、今回の研究でFc γ RIの発現制御機構や、Fc γ RIを介したマスト細胞活性化の分子機構の解析を行い、これらの制御機構に影響を及ぼす新規の生薬抽出物の探索に成功した。以上の知見は今後、マスト細胞活性化抑制を狙った抗アレルギー薬の開発を進める上で大きなアドバンテージになるだろう。また、TLRsを介したマスト細胞の活性化は、非IgEの炎症にもマスト細胞が大きく関係することを示

唆するものであり、その分子機構に関して詳細な解析が期待される。

④シジュウムエキスによる臨床的検討において充分期待できる結果を得た。今後はさらにシジュウムから新規な薬物の開発が期待される。

7. 研究発表

1)国内

口頭発表（予定を含む）： 108件

原著論文による発表： 9件

それ以外の発表：

論文発表

1) Kato, K., Yamashita, S., Kitanaka, S., and Toyoshima, S., Effect of Gallic Acid Derivatives on Secretion of Th1 Cytokines and Th2 Cytokines from Anti CD3-Stimulated Spleen Cells, *Yakugaku Zasshi*, (2001), 121(6), 451-457.

2) Wang, N., Yao, Xinsheng, Ishii, R. and Kitanaka, S., Antiallergic Agent from Natural Sources. 3. Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production and Histamine Release of Five Novel Polyacetylene Glucosides from *Bidens parviflora* Willd., *Chem. Pharm. Bull.*, (2001) 49 (8), 938-942.

3) Nai-Li Wang, Xin-Sheng Yao, Rie Ishii, and Susumu Kitanaka, Antiallergic Agent from Natural Sources. 3. Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production and Histamine Release of Five Novel Polyacetylene Glucosides from *Bidens parviflora* Willd., *Chem. Pharm. Bull.*, 49 (8), 938-942 (2001).

4) Akihiro Daikonya, Shigeki Katsuki, Jin-Bin Wu, Susumu Kitanaka, Anti-allergic Agents from Natural Sources 4: Antiallergic Activity of New Phloroglucinol Derivatives from *Mallotus philippensis* (Euphorbiaceae), *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (12), 1566-1659 (2002).

5) Feng Zhao, Hajime Nozawa, Akihiko Daikonya, Keiji Kondo, Susumu Kitanaka, Inhibitors of Nitric Oxide

Production from Hops (*Humulus lupulus* L.), Biol. Pharm. Bull., 26 (1) 61-65 (2002)

6) 鈴木竜洋, 中尾篤人, 金丸裕, 奥村康, 山城雄一郎, 羅智靖: TGF- β による接着分子 α E β 7の発現調節と腸管上皮内リンパ球の局在 消化器と免疫 38: 52-55, 2002, 03.

7) 海野哲史, 須藤一, 吉池高志, 小川秀興, 羅智靖: NC/Nga マウスにおけるアトピー性皮膚炎様皮疹の誘発 皮膚バリア機能低下の影響, アレルギー, 50:1152-1162, 2001.

8) 鈴木五男: アトピー性皮膚炎の民間療法とその評価, 小児科 42:1973-1978, 2001.

8) 鈴木五男: アトピー性皮膚炎と食物アレルギー. 小児科 44:1629-1635, 2003

9) 鈴木五男, 中里純子, 道海秀則: アレルギーを抑える食品とその評価. 小児科 45:4号, 2004

学会発表

1) 鈴木政雄, 鈴木五男: 第 35 回日本薬剤師会学術大会要旨集, p.302 (2002).

「抗炎症・抗アレルギー作用を有するとされる健康食品等の薬局における販売状況に関する調査」

2) 鈴木政雄, 和田浩志, 鈴木五男: 日本薬学会 123 年会, 29【P1】-I-253 (2003).

「抗アレルギー食品の利用状況とその薬効評価に関するデータベース化の検討」

3) 鈴木政雄, 和田浩志, 鈴木五男: 第 36 回日本薬剤師会学術大会要旨集, p.324 (2003).

「抗アレルギー食品の利用状況とその薬効評価に関するデータベース化の検討(2)」

4) 服部彩, 鈴木政雄, 和田浩志, 石坂隆史: 日本薬学会 123 年会, (2004).

「各種メディアにおける健康食品の広告表現に関する調査及び評価」

5) 和田浩志, 本宮千鶴, 鈴木政雄, 石坂隆史, 鈴木潤三: 日本薬学会 123 年会, (2004).

「薬効に基づいた構造式の提示方法の検討(その1) -COX-1, -IIを阻害する薬物と植物成分-

6) 岩田直樹, 王乃利, 姚新生, 北中進, 中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L.の抗アレルギー成分

の研究, 第 44 回日本薬学会関東支部大会 講演要旨集, p 58. (2000)。

7) 岩田直樹, 王乃利, 姚新生, 北中進, 中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L.の抗アレルギー成分の研究 (2), 日本薬学会第 121 年会 (札幌) 講演要旨集 2, p146 (2001)。

8) 岩田直樹, 王乃利, 姚新生, 北中進, 中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L.の抗アレルギー成分の研究 (3), 日本生薬学会 48 年会 (金沢) 講演要旨集, p 200 (2001)。

9) 王乃利, 姚新生, 石井理枝, 北中進, *Bidens parviflora* Willd.の抗アレルギー-成分について(4) 日本薬学会 121 回年会(札幌)講演要旨 2, p.145 (2001)。

10) 王王玉, 王乃利, 姚新生, 石井理枝, 北中進, *Bidens parviflora* Willd.の抗アレルギー-成分について (5), 日本薬学会 121 回年会(札幌)講演要旨 2, p145 (2001)。

11) 王王玉, 北中進, *Bidens parviflora* Willd.の抗アレルギー-成分について(6) 日本生薬学会大 48 回年会 (金沢) 講演要旨, p229 (2001)。

12) 大根谷章浩, 香月茂樹, 北中進, クスノハガシワ (*Mallotus philippensis*) の抗アレルギー成分の研究 (2), 日本薬学会第 122 回 (2002 年) 年会, (幕張) 講演要旨 2, P113 (2004)。

13) 王王玉, 北中進, *Bidens parviflora* Willd.の抗アレルギー-成分について(7), 日本薬学会 122 回年会 (千葉) 講演要旨 2, p124 (2002)。

14) 王王玉, 王乃利, 姚新生, 北中進, 中国産キク科植物 *Bidens parviflora* Willd. の成分研究 (8) 日本生薬学会大 49 回年会(福岡)講演要旨, p99 (2002)。

15) 渡邊由紀, 北中進, 趙烽, 近藤恵二, ホップ (*Humulus lupulus* L.) 中の一酸化窒素産生抑制成分の研究 日本生薬学会大 49 回年会 (福岡) 講演要旨, p111 (2002)。

16) 趙烽, 野澤元, 近藤恵二, ホップ由来の NO 産生抑制活性物質の探索, 日本生薬学会大 49 回年会 (福岡) 講演要旨, p143 (2002)。

17) クスノハガシワ (*Mallotus philippensis*) の抗アレ

- ルギー成分の研究 (3)、大根谷章浩、香月茂樹、北中 進、日本生薬学会大 49 回年会 (福岡) 講演要旨、p207 (2002)。
- 18) クスノハガシワ (*Mallotus philippensis*) の抗アレルギー成分の研究 (4)、大根谷章浩、香月茂樹、北中 進、日本薬学会第 123 年会 (長崎) 講演要旨、p142 (2003)。
- 19) 王 王玉、王 乃利、姚 新生、北中 進、中国産キク科植物 *Bidens parviflora* Willd. の成分研究 (9) 日本薬学会第 123 年会 (長崎) 講演要旨、p127 (2003)。
- 20) 鈴木五男、岸田 勝、中園宏紀、山口博明、中野裕史、四宮範明、北中 進、青木継稔、スギ花粉症に対する天然植物シジュウムの点鼻液の有効性、第 53 回日本アレルギー学会 (岐阜) 講演要旨、p898 (2003)。
- 21) 大根谷章浩、北中 進、田中稔幸、伊藤哲朗、飯沼宗和、カマラ由来のプロログルシノール誘導体の抗炎症効果に関する研究、日本生薬学会第 50 回年会 (東京) 講演要旨、p111 (2003)。
- 22) 甕 常岳、今田有香、大根谷章浩、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (1) プレニルベンゾフラノン誘導体の NO 産生抑制活性について、日本生薬学会第 50 回年会 (東京) 講演要旨、p172 (2003)。
- 23) 甕 常岳、今田有香、大根谷章浩、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (2) プレニルクマリン誘導体の NO 産生抑制活性について、日本生薬学会第 50 回年会 (東京) 講演要旨、p173 (2003)。
- 24) 甕 常岳、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (3)、日本薬学会第 124 年会、(大阪) (2004)、発表予定。
- 25) 王立岩、北中進、猫眼草 (*Euphorbia lunulata*) の抗炎症成分に関する研究、日本薬学会第 124 回年会 (大阪) (2004)、発表予定。
- 25) 大根谷章浩、北中 進、紅雪茶の成分および抗炎症作用に関する研究、日本薬学会第 124 年会 (大阪) (2004)、発表予定。
- 26) 羅智靖：シンポジウム Innate Immunity 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
- 27) 権寧博，羅智靖：Toll-like receptor を介した情報伝達経路のマスト細胞活性化における役割 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
- 28) 岡田壮令，相良博典，太田真弓，川津博子，中尾篤人，羅智靖，福田健：TGF- β /Smad2 シグナル伝達の気道リモデリングへの関与 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
- 29) 羅智靖：アレルギー学総論 第 27 回日本アレルギー学会認定医教育セミナー 2003.
- 30) 羅智靖：抗アレルギーの分子病態に応じた 21 世紀型治療戦略 第 40 回日本小児アレルギー学会 2003.
- 31) 高橋恭子，羅智靖：Fc ϵ RI 受容体 I を標的とした免疫療法の応用 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 32) 下川敏文，羅智靖：Fc α R (CD89) 遺伝子の発現を調節する核内因子の解析第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 33) 羅智靖：マスト細胞活性化分子第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 34) 鈴木良弘，吉丸哲郎，松井隆，井上寿男，新出理，布村聡，羅智靖：マスト細胞活性化に伴って生成する H₂O₂ は Fc ϵ RI シグナル伝達における細胞内 Ca 制御に関与する 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 35) 吉丸哲郎，鈴木良弘，松井隆，井上寿男，新出理，布村聡，羅智靖：マスト細胞活性化に伴って superoxide と H₂O₂ が異なる経路で産生される 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 36) 松井隆，鈴木良弘，吉丸哲郎，井上寿男，新出理，羅智靖：金は抗原や銀とは異なる ROS 依存性マスト細胞活性化を惹起する 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 37) 井上寿男，鈴木良弘，吉丸哲郎，松井隆，新出理，秋久俊博，羅智靖：天然物由来抗酸化性化合物のマスト細胞活性化抑制の作用機序第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 38) 布村 聡，古本恭子，寺田知新，Rivera J.：Fc

- ϵ \square I β 鎖を介した抑制性シグナル伝達の分子機構 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
- 39) 権寧博, 羅智靖: Innate Immunity Toll-like receptor4 を介した情報伝達経路のマスト細胞活性化における役割 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
- 40) 権寧博, 堀江孝至, 羅智靖: Lipopolysaccharide (LPS) によるマスト細胞活性化における dsRNA-activated protein kinase (PKR) の役割 日本呼吸器学会 2003.
- 42) 権寧博, 羅智靖: LPS によるマスト細胞活性化における dsRNA-activated protein kinase (PKR) の役割 第 33 回日本免疫学会、2003.
- 43) 藤井康行(大正製薬医薬研究所), 中尾徹, 若原俊一, 原寿史, 小紫俊, 羅智靖, 北村大介, 後飯塚僚: $Fc \epsilon$ RI シグナル伝達において MIST と Lyn の会合に参与するアダプター分子群 第 33 回日本免疫学会、2003.
- 44) 布村聡, 寺田知新, 羅智靖: マスト細胞活性化における高親和性 IgE 受容体($Fc \epsilon$ RI) β 鎖を介した抑制性シグナル伝達機構の解析 第 33 回日本免疫学会、2003.
- 45) 寺田知新, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖: 高親和性 IgE 受容体 β 鎖の細胞質内セリン残基の機能解析 第 33 回日本免疫学会、2003.
- 46) 前田啓子, 西山千春, 戸倉智子, 秋澤有四郎, 小川秀興, 奥村康, 羅智靖: マウスマスト細胞における $Fc \epsilon$ RI β 鎖の発現調節機構. 第 32 回日本免疫学会総会 2002
- 47) 高橋恭子, 西山千春, 長谷川真成, 秋澤有四郎, 羅智靖: ヒト高親和性 IgE 受容体 β 鎖発現制御機構の解析 第 33 回日本免疫学会 2003.
- 48) 下川敏文, 羅智靖: C/EBP 及び Ets ファミリーによる $Fc \alpha$ R(CD89)遺伝子の細胞
- 49) 羅智靖: アレルギーの分子的理解日本気道食道科学会 第 12 回認定医大会 2002.
- 50) 長谷川真成(山口大学 小児科), 西山千春, 秋澤有四郎, 高橋恭子, 古川漸, 羅智靖, 小川秀興, 奥村康: ヒト高親和性 IgE 受容体($Fc \epsilon$ RI) α 鎖上流プロモーターの構造と解析 日本小児科学会、2003.
- 53) 羅智靖: 皮膚炎におけるマスト細胞の関与 第 51) 羅智靖: アレルギー(IgE/マスト細胞)第 32 回日本免疫学会 2002.
- 52) 羅智靖: 皮膚の炎症とマスト細胞: Toll like reseptors を中心に 第 66 回日本皮膚科学会 2002. 特別講演 19 回臨床検査薬教育セミナー2002.
- 54) 羅智靖: IgE とアレルギー疾患 最近の知見 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002. 特別講演
- 55) 羅智靖: マスト細胞と自然免疫 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 56) 権寧博, 羅智靖: マスト細胞の Toll-like receptor 4 を介したシグナル伝達における Protein kinase-RNA regulated(PKR)の役割第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 57) Volaluck Supajatura, 牛尾博子, 中尾篤人, 審良静男, 奥村康, 羅智靖, 小川秀興: Staphylococcus aureus 由来の peptidoglycan による Toll-like receptor(TLR)2 を介したマスト細胞の活性化第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 58) 長谷川真成, 西山千春, 秋澤有四郎, 高橋恭子, 古川漸, 羅智靖, 小川秀興, 奥村康: ヒト高親和性 IgE 受容体($Fc \epsilon$ RI) α 鎖上流プロモーターの制御第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 59) 布村聡, 寺田知新, 羅智靖: マスト細胞活性化における高親和性 IgE 受容体($Fc \epsilon$ RI) β 鎖を介した抑制性シグナル伝達機構 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 60) 前田啓子, 西山千春, 戸倉智子, 秋澤有四郎, 奥村康, 羅智靖: マウスマスト細胞における $Fc \epsilon$ RI β 鎖の発現調節機構 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 61) 寺田知新, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖: 高親和性 IgE 受容体 β 鎖の細胞質内セリン残基の機能解析 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 62) 下川敏文, 羅智靖: $Fc \alpha$ R(CD89) 遺伝子の細胞特異的発現調節機構 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.

- 63) 渡辺東, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖: ヒト IgA レセプター (Fc α R, CD89) 遺伝子のスプライス変異体の同定と性状解析 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 64) 西山千春, 長谷川真成, 奥村康, 小川秀興, 横田豊一, 高橋恭子, 羅智靖: IgE 受容体 α 鎖遺伝子発現制御 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 65) 鈴木勝宏, Zhang Juan, 羅智靖, Siraganian Reuben: λ gt11cDNA 発現ライブラリーを用いたチロシンキナーゼ Lyn 及び Syk 基質のスクリーニング 第 52 回日本アレルギー学会総会 2002.
- 66) Ushio Hiroko, Supajatura Volaluck, Nakao Atsuhito, Akira Shizuo, Okumura Ko, Ra Chisei, Ogawa Hideoki: TOLL-LIKE RECEPTOR 2 AND 4 OF MAST CELLS HAS DIFFERENT FUNCTIONAL RESPONSES IN ALLERGY AND INNATE IMMUNITY. 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 67) Xiu Yan, Nakamura Kazuhiro, Abe Masaaki, Jiang Yi, Tsurui Hiromichi, Matsuoka Shuji, Ono Masao, Takai Toshiyuki, Shimokawa Toshibumi, Ra Chisei, Hirose Sachiko: Transcriptional regulation by polymorphic Fcgr2b promoter region and contribution to humoral immune responses. 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 68) Suzuki Katsuhiko, Zhang Juan, Ra Chisei, Siraganian Reuben: Identification of Potential Substrates of Protein Tyrosine Kinase Lyn and Syk by Screening of λ gt11 cDNA Expression Library. 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 69) Matsui Takashi, Suzuki Yoshihiro, Yoshimaru Tetsuro, Inoue Toshio, Shimizu Kazuhumi, Ra Chisei: Requirement of Superoxide Generation for Full Activation of Early Events in Fc ϵ RI Signaling: Role of ANADPH Oxidase-Like Enzyme. 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 70) Yoshimaru Tetsuro, Suzuki Yoshihiro, Matsui Takashi, Inoue Toshio, Shimizu Kazufumi, Ra Chisei: Silver activates RBL-2H3 mast cells by bypassing the early events in Fc ϵ RI signaling. 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 71) 下川敏文, 羅智靖: C/EBP 及び Ets ファミリーによる Fc α R (CD89) 遺伝子の細胞特異的発現調節機構の解析 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 72) 高橋恭子, 西山千春, 長谷川真成, 秋澤有四郎, 羅智靖: ヒト高親和性 IgE 受容体 β 鎖発現制御機構の解析 ヒト高親和性 IgE 受容体 β 鎖発現制御機構の解析 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 73) 前田啓子, 西山千春, 戸倉智子, 秋澤有四郎, 小川秀興, 奥村康, 羅智靖: マウスマスト細胞における Fc ϵ RI β 鎖の発現調節機構 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 74) 寺田知新, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖: 高親和性 IgE 受容体 β 鎖の細胞質内セリン残基の機能解析 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 75) 布村聡, 寺田知新, 羅智靖: マスト細胞活性化における高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) β 鎖を介した抑制性シグナル伝達機構の解析 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 76) 藤井康行, 中尾徹, 若原俊一, 原寿史, 小紫俊, 羅智靖, 北村大介, 後飯塚僚: Fc ϵ RI シグナル伝達において MIST と Lyn の会合に關与するアダプター分子群 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 77) 権寧博, 羅智靖: LPS によるマスト細胞活性化における dsRNA-activated protein kinase (PKR) の役割 第 32 回日本免疫学会総会 2002.
- 78) Kanamaru Yutaka, Nakao Atsuhito, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Tomino Yasuhiko, Ra Chisei: Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor γ chain-deficient mice results in lipoprotein glomerulopathy. 第 31 回日本免疫学会総会・学術総会 2002.
- 79) 羅智靖: 近未来におけるアレルギー疾患の治療戦略 研究開発の現状と将来展望 第 14 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2002.
- 80) 羅智靖: 高親和性 IgE レセプター (Fc ϵ RI) を標的にしたマスト細胞の活性化制禦 第 14 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2002.
- 81) Supajatura Volaluck, Ushio Hiroko, Nakao Atsuhito, Okumura Ko, Ra Chisei, Ogawa

- Hideoki: Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor4. 第31回日本免疫学会総会・学術総会 2001.
- 82) 西山千春, 長谷川真成, 高橋恭子, 横田豊一, 小川秀興, 奥村康, 羅智靖: ヒト Fc ϵ RI α 鎖遺伝子を制御する2つのプロモーター 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 83) 秋澤有四郎, 西山千春, 長谷川真成, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: ヒト Fc ϵ RI β 鎖の発現制御機構の解析 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 84) 長谷川真成, 西山千春, 秋澤有四郎, 古川漸, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: 高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) β 鎖の多型と発現調節 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 85) 関谷剛, 宮増美里, 義江修, 土屋尚之, 徳永勝士, 羅智靖, 松島綱治, 山本一彦, 平井浩一: CCL17:TRAC(thymus and activation-regulated chemokine)& CCL22: MDC(macrophage-derived chemokine)の遺伝子多型解析 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 86) 十合晋作, 下川敏文, 奥村康, 福地義之助, 羅智靖: IgA レセプター (Fc α R) スプライス変異型の発現とその気道炎症防御機転への関与 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 87) 中尾篤人, 松倉聡, 出原賢治, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: 気道上皮細胞におけるインターロイキン 13 誘導性エオタキシン産生のトランスフォーミング成長因子ベータによる調節機序の解析 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 88) 修岩, 中村和裕, 李娜, 文香淑, 阿部雅明, 大辻希樹, 下川敏文, 羅智靖, 姜奕, 広瀬幸子: 自己免疫モデルマウスにおける Fcgr2b 遺伝子発現調節機構の解析 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 89) 前田啓子, 戸倉智子, 西山千春, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: マウスマスト細胞における Fc ϵ RI β 鎖の発現制御機構 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 90) 鈴木良弘, 吉丸哲郎, 山木光男, 羅智靖, 清水一史: マスト細胞活性化における活性酸素の役割 細胞内カルシウムの制御 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 91) 吉丸哲郎, 鈴木良弘, 山木光男, 羅智靖, 清水一史: 銀イオンによる惹起される活性酸素産生を介する新規なマスト細胞活性化機構 第31回日本免疫学会総会 2001.
- 92) H. Ushio, V. Supajatura, A. Nakao, K. Okumura, C. Ra, H. Ogawa: Role of mast cells in infection and allergy. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology Symposium, 2001.
- 93) M. Yamaguchi, M. Iikura, K. Hirai, C. Ra, S.J. Galli, H. Yamamoto: Regulation of high affinity IgE receptor expression of mast cells. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology Symposium, 2001.
- 94) 羅智靖: アレルギーにおける IgE-Fc ϵ RI-マスト細胞パラダイム 第38回日本小児アレルギー学会 2001. 特別講演
- 95) 羅智靖: 免疫グロブリンと免疫担当細胞を結ぶ免疫グロブリンレセプター (FcR) 第51回日本アレルギー学会総会 2001.
- 96) 関谷剛, 宮増美里, 義江修, 土屋尚之, 徳永勝士, 羅智靖, 山本一彦, 平井浩一: エオタキシンの遺伝子多型解析 第51回日本アレルギー学会総会 2001.
- 97) 長谷川真成, 西山千春, 秋澤有四郎, 古川漸, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: 高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) β 鎖の多型と発現調節 第51回日本アレルギー学会総会 2001.
- 98) 西山千春, 長谷川真成, 秋澤有四郎, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖: 転写調節因子 GATA-1 と PU.1 によるヒト Fc ϵ RI α 鎖特異的遺伝子発現調節機構 第51回日本アレルギー学会総会 2001.
- 99) 中尾篤人, 金丸裕, 鈴木竜洋, 奥村康, 小川秀興, 羅智靖, 松倉聡, 出原賢治: TGF- β 1 による気道上皮細胞における IL-13 誘導性エオタキシン発現の調節 第51回日本アレルギー学会総会 2001.
- 100) 小宮明子, 山口正雄, 平井浩一, 飯倉元保, 長瀬洋之, 山田浩和, 宮増美里, 大田健, 森田寛, 羅智靖, 山本一彦: Ca²⁺存在下で誘導される好塩基球脱

感作の解析 第 51 回日本アレルギー学会総会
2001.

101)十合晋作, 下川敏文, 熱田了, 奥村康, 小川秀
興, 福地義之助, 羅智靖: IgA レセプター(Fc α R)ス
プライス変異型の発現調節とその炎症防御機転への
関与 第 51 回日本アレルギー学会総会 2001.

102)住吉孝二, 中尾篤人, 牛尾博子, 光石幸市, 奥
村康, 坪井良治, 羅智靖, 小川秀興: NC/Nga マウス
のアトピー性皮膚炎様病変に対する TGF- β の抑制
作用 第 51 回日本アレルギー学会総会 2001.

103)前田啓子, 戸倉智子, 西山千春, 奥村康, 小川
秀興, 羅智靖: マウスマスト細胞における Fc ϵ RI
 β 鎖の発現制御 第 51 回日本アレルギー学会総会
2001.

104) 鈴木五男、井澤雅子、岡田麻里、岸田勝、小浜
達郎、青木継稔、大鹿栄樹、三つ林隆志、北中進:
スギ花粉症に対する天然薬物シジュウムの臨床的検
討. 第 38 回日本小児アレルギー学会 2001.10 北九
州

105)鈴木五男、井澤雅子、岡田麻里、岸田勝、小浜
達郎、青木継稔、北中進、大鹿栄樹、三つ林隆志、
山口博明: 天然シジュウムの皮膚搔痒性疾患への臨
床的検討. 第 39 回日本小児アレルギー学会
2002.11 盛岡

106)鈴木五男、下田牧子、岡田麻里、井澤雅子、
岸田勝、青木継稔: アレルギー疾患における民間
療法の実態. 第 49 回日本小児保健学会、2002.11
神戸

107)鈴木五男: 教育講演: 小児の鼻・皮膚アレルギー
-最近の話題. 第 6 回中越小児科セミナー
2002.12 長岡

1089 鈴木五男、下田牧子、岡田麻里、井澤雅子、岸
田勝、四宮範昭、青木継稔: アレルギー疾患におけ
る民間療法の実態. 第 49 回日本小児保健学会、
2002.11 神戸

②) 海外

口頭発表 2 件

原著論文 51 件

その他の発表

論文発表

1)Kato, K., Yamashita, S., Kitanaka, S., and
Toyoshima, S., Effect of Gallic Acid
Derivatives on Secretion of Th1 Cytokines
and Th2 Cytokines from Anti
CD3-Stimulated Spleen Cells, *Yakugaku
Zasshi*, (2001), 121(6), 451-457.

2) Wang, N., Yao, Xinseng, Ishii, R. and
Kitanaka, S., Antiallergic Agent from
Natural Sources.3. Structures and Inhibitory
Effects on Nitric Oxide Production and
Histamine Release of Five Novel
Polyacetylene Glucosides from *Bidens
parviflora* Willd., *Chem.Pharm. Bull.*, (2001)
49 (8), 938-942.

3) Nai-Li Wang, Xin-Sheng Yao, Rie Ishii, and Susumu
Kitanaka, Antiallergic Agent from Natural Sources.
3. Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide
Production and Histamine Release of Five Novel
Polyacetylene Glucosides from *Bidens parviflora*
Willd., *Chem.Pharm. Bull.*, 49 (8), 938-942 (2001).

4)Akihiro Daikonya, Shigeki Katsuki, Jin-Bin Wu,
Susumu Kitanaka, Anti-allergic Agents from Natural
Sources 4: Antiallergic Activity of New
Phloroglucinol Derivatives from *Mallotus philippensis*
(Euphorbiaceae), *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (12),
1566-1659 (2002).

5)Feng Zhao, Hajime Nozawa, Akihiko Daikonya, Keiji
Kondo, Susumu Kitanaka, Inhibitors of Nitric Oxide
Production from Hops (*Humulus lupulus* L.), *Biol.
Pharm. Bull.*, 26 (1) 61-65 (2003).

6) Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T, Inoue T,
Niide O, Nunomura S, Ra C. Fc ϵ RI
signaling of mast cells activates intracellular
production of hydrogen peroxide: role in the
regulation of calcium signals. *J
Immunol*171:6119-6127,2003. [in process]

7)Tsuge T, Suzuki Y, Shimokawa T, Horikoshi S,
Okumura K, Ra C, Tomino Y. Monocyte
chemoattractant protein (MCP)-1 production via

- functionally reconstituted Fc α receptor (CD89) on glomerular mesangial cells. *Inflamm Res.* 52:428-432,2003.
- 8)Ra C. [IgE-Fc(epsilon)RI-mast cell paradigm revisited] *Arerugi.* 52:573-581,2003. Review. Japanese. No abstract available.
- 9)Takahashi K, Nishiyama C, Hasegawa M, Akizawa Y, Ra C. Regulation of the human high affinity IgE receptor beta-chain gene expression via an intronic element. *J Immunol.* 171:2478-2484,2003.
- 10)Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Mitsuishi K, Ito T, Kawada H, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. A novel -66T/C polymorphism in Fc epsilon RI alpha-chain promoter affecting the transcription activity: possible relationship to allergic diseases. *J Immunol.* 171:1927-1933,2003.
- 11)Nishiyama C, Yokota T, Nishiyama M, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Molecular cloning of rat transcription factor YY1. *Biosci Biotechnol Biochem.* 67:654-658,2003.
- 12)Akizawa Y, Nishiyama C, Hasegawa M, Maeda K, Nakahata T, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Regulation of human FcepsilonRI beta chain gene expression by Oct-1. *Int Immunol.* 15:549-556,2003.
- 12)Fujii Y, Wakahara S, Nakao T, Hara T, Ohtake H, Komurasaki T, Kitamura K, Tatsuno A, Fujiwara N, Hozumi N, Ra C, Kitamura D, Goitsuka R. Targeting of MIST to Src-family kinases via SKAP55-SLAP-130 adaptor complex in mast cells(1). *FEBS Lett.* 540:111-116,2003.
- 13)(Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Takahashi K, Ito T, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Regulation of the human Fc(epsilon)RI alpha-chain distal promoter. *J Immunol.*170:3732-3738,2003.
- 14)Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Gallego-Delgado J, Sanjuan G, Lazaro A, Hernandez-Vargas P, Okumura K, Tomino Y, Ra C, Egido J. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment through an Fc receptor-dependent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis. *J Immunol.* 170:3243-3253,2003.
- 15)Funaki T, Nakao A, Ebihara N, Setoguchi Y, Fukuchi Y, Okumura K, Ra C, Ogawa H, Kanai A. Smad7 suppresses the inhibitory effect of TGF-beta2 on corneal endothelial cell proliferation and accelerates corneal endothelial wound closure in vitro. *Cornea.* 22:153-159,2003.
- 16)Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, Fujisawa T, Ra C, Matsushima K, Iwata T, Igarashi T, Yamamoto K, Hirai K. Comparative effects of basophil-directed growth factors. *Biochem Biophys Res Commun.* 302 : 201-206,2003.
- 17)Shimokawa T, Ra C. C/EBP α and Ets protein Family Members Regulate the Human Myeloid IgA Fc Receptor (Fc α R, CD89) Promoter. *J Immunol.* 170 : 2564-2572,2003.
- 18)Komiya A, Hirai K, Iikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, Ohta K, Morita Y, Ra C, Yamamoto K, Yamaguchi M. Induction of Basophil Desensitization in Physiological Medium: Enhancement after IgE-Dependent Upregulation of Surface IgE Binding on Basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 130:40-50, 2003.
- 19)Togo S, Shimokawa T, Fukuchi Y, Ra C. Alternative splicing of myeloid IgA Fc receptor (Fc α R, CD89) transcripts in inflammatory responses. *FEBS Lett.* 535:205-209, 2003.
- 20)Maeda K, Nishiyama C, Tokura T, Akizawa Y, Nishiyama M, Ogawa H, Okumura K, RaC. Regulation of cell type-specific mouse FcepsilonRI beta-chain gene expression by GATA-1 via four GATA motifs in the promoter. *J Immunol.* 170:334-340, 2003.

- 21)Uchida T, Suto H, Ra C, Ogawa H, Kobata T, Okumura K. Preferential expression of T(h)2-type chemokine and its receptor in atopic dermatitis. *Int Immunol.* 14:1431-1438, 2002.
- 22)Ra C. Contribution of Japanese researchers to progress in the study of allergy and collagen disease in the last 100 years: IgE and Allergy. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.*91:2611-2615, 2002.
- 23)Xiu Y, Nakamura K, Abe M, Li N, Wen XS, Jiang Y, Zhang D, Tsurui H, Matsuoka S, Hamano Y, Fujii H, Ono M, Takai T, Shimokawa T, Ra C, Shirai T, and Hirose S. Transcriptional regulation of Fcgr2b gene by polymorphic promoter region and its contribution to humoral immune responses. *J Immunol.* 169:4340-4346, 2002.
- 24)Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Hernandez-Vargas P, Sanjuan G, Ruiz-Ortega M, Sugaya T, Okumura K, Tomino Y, Ra C and Egido J. Susceptibility to T cell-mediated injury in immune complex disease is linked to local activation of renin-angiotensin system: the role of NF-AT pathway. *J Immunol.* 169:4136-4146, 2002.
- 25)Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T and Ra C. Silver Activates Calcium Signals in Rat Basophilic Leukemia-2H3 Mast Cells by a Mechanism That Differs from the FcepsilonRI-Activated Response. *J Immunol.* 169:3954-3962, 2002.
- 26)Takahashi K, Nishiyama C and Ra C. Transcriptional regulation of the human high affinity IgE receptor alpha-chain gene. *Mol Immunol.* 38:1193, 2002.
- 27)Sagara H, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T and Nakao A. Activation of TGF-beta/Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 110:249-254, 2002.
- 28)Obara W, Kawa Y, Ra C, Nishioka K, Soma Y and Mizoguchi M. T cells and mast cells as a major source of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Dermatology.* 205:11-17, 2002.
- 29)Nishiyama C., Takahashi K., Ohtake Y., Yokota T., Okumura K. and Ra C. Analysis of transactivation region of Elf-1 by using a yeast one-hybrid system. *Biosci Biotechnol Biochem.* 66:1105-1107, 2002.
- 30)Supajatura, V., Ushio, H., Nakao, A., Akira, S., Okumura, K., Ra, C. and Ogawa, H. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest.* 109:1351-1359, 2002.
- 31)Yoshimura, C., Yamaguchi, M., Iikura, M., Izumi, S., Kudo, K., Nagase, H., Ishii, A., Walls, A.F., Ra, C., Iwata, T., Igarashi, T., Yamamoto, K. and Hirai, K. Activation markers of human basophils : CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. *J Allergy Clin Immunol.* 109:817-823, 2002.
- 32)Nishiyama, C., Hasegawa, M., Nishiyama, M., Takahashi, K., Akizawa, Y., Yokota, T., Okumura, K., Ogawa, H. and Ra, C. Regulation of human Fc epsilon RI alpha-chain gene expression by multiple transcription factors. *J Immunol.* 168:4546-4552, 2002.
- 33)Suzuki, R., Nakao, A., Kanamaru, Y., Okumura, K., Ogawa, H. and Ra, C. Localization of intestinal intraepithelial T lymphocytes involves regulation of alpha(E)beta(7) expression by transforming growth factor-beta. *Int Immunol.* 14:339-345, 2002.
- 34)Sumiyoshi, K., Nakao, A., Ushio, H., Mituishi, K., Okumura, K., Tsuboi, R., Ra, C. and Ogawa, H. Transforming growth factor-beta1 suppresses atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Clin Exp Allergy.* 32:309-314, 2002.
- 35)Supajatura, V., Ushio, H., Wada, A., Yahiro, K., Okumura, K., Ogawa, H. Hirayama, T. and Ra, C.

- Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 168:2603-2607, 2002.
- 36) Unno, T., Suto, H., Yoshiike, T., Ogawa, H. and Ra, C. [Induction of atopic dermatitis-like skin lesion in NC/Nga mice—the influence of the skin barrier destroying solution to the induction of dermatitis] *Alerugi.* 50:1152-1162, 2001. Japanese.
- 37) Wakahara, S., Fujii, Y., Nakao, T., Tsuritani, K., Hara, T., Saito, H. and Ra, C. Gene expression profiles for Fc epsilon RI, cytokines and chemokines upon Fc epsilon RI activation in human cultured mast cells derived from peripheral blood. *Cytokine.* 16:143-152, 2002.
- 38) Kobayashi, N., Suzuki, Y., Tsuge, T., Okumura, K., Ra, C. and Tomino, Y. FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 282:F358-365, 2002.
- 39) Goto, T., Soma, Y., Ra, C., Kawa, Y., Kubota, Y. and Mizoguchi, M. Enhanced expression of the high-affinity receptor for IgE (Fc(epsilon)RI) associated with decreased numbers of Langerhans cells in the lesional epidermis of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 27:156-161, 2001.
- 40) Uchida, T., Nakao, A., Nakano, N., Kuramasu, A., Saito, H., Okumura, K., Ra, C. and Ogawa, H. Identification of Nash1, a novel protein containing a nuclear localization signal, a sterile alpha motif, and an SH3 domain preferentially expressed in mast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 288:137-141, 2001.
- 41) Hisada, Y., Sugaya, T., Tanaka, S., Suzuki, Y., Ra, C., Kimura, K. and Fukamizu, A. An essential role of angiotensin II receptor type 1a in recipient kidney, not in transplanted peripheral blood leukocytes, in progressive immune-mediated renal injury. *Lab Invest.* 81:1243-1251, 2001.
- 42) Nakajima, T., Matsumoto, K., Suto, H., Tanaka, K., Ebisawa, M., Tomita, H., Yuki, K., Katsunuma, T., Akasawa, A., Hashida, R., Sugita, Y., Ogawa, H., Ra, C. and Saito, H. Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probe arrays: Abundant expression of major basic protein in mast cells. *Blood.* 98:1127-1134, 2001.
- 43) Supajatura, V., Ushio, H., Nakao, A., Okumura, K., Ra, C. and Ogawa, H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 167:2250-2256, 2001.
- 44) Yamaguchi M, Hirai K, Komiya A, Miyamasu M, Furumoto Y, Teshima R, Ohta K, Morita Y, Galli SJ, Ra C, Yamamoto K. Regulation of mouse mast cell surface Fc epsilon RI expression by dexamethasone. *Int Immunol.* 13:843-851, 2001.
- 45) Nishiyama C, Hasegawa M, Nishiyama M, Takahashi K, Yokota T, Okumura K, Ra C. Cloning of full-length genomic DNA encoding human Fc epsilon RI alpha-chain and its transcriptional regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 284:1056-1064, 2001
- 46) Hasegawa, S., Tashiro, N., Matsubara, T., Furukawa, S. and Ra, C. A comparison of Fc epsilon RI-mediated rantes release from human platelets between allergic patients and healthy individuals. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 125:42-47, 2001.
- 47) Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K, Miyamasu M, Yamada H, Nakajima T, Fujisawa T, Ra C, Morita Y, Yamamoto K. Regulation of surface Fc epsilon RI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 124:470-477, 2001.
- 48) Gounni, A.S., Lamkhioued, B.L., Koussih, L., Ra, C., Renzi, P.M. and Hamid, Q. Human

neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E(Fc ϵ RI):role in asthma. FASEB J. 15:940-949, 2001.

49)Tsuge,T., Shimokawa,T., Horikoshi,S., Tomino,Y. and Ra,C. Polymorphism in promoter region of Fc α receptor gene in patients with IgA nephropathy. Hum Genet. 108:128-133, 2001.

50)Takai,T., Okumura,K and Ra,C. Direct expression of the extracellular portion of human Fc ϵ RI α chain in Esherichia coli. Biosci. Biotechnol. Biochem. 65:79-85, 2001.

51)Takahashi,K., Nishiyama,C., Okumura,K., Ra,C., Ohtake,Y. and Yokota,T. Molecular cloning of rat USF2 and characterization of splicing variants. Biosci. Biotechnol. Biochem. 65:56-62, 2001

学会発表

1)C. Ra : Transcriptional regulation of the α chain of Fc ϵ RI during the development of human mast cells. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils 2001. Bethesda, Maryland, USA

2) T. Yoshimaru, Y. Suzuki, A. Nakao, M. Yamaki, C. Ra, K. Shimizu: Silver nitrate activates mast cells:distinctions from Fc ϵ RI-induced activation. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils 2001.

3) Y. Suzuki, T. Yoshimaru, M. Yamaki, C. Ra, K. Shimizu: Redox processes associated with reactive oxygen species generation regulate mast cell activation. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA, 2001.

4) V.Supajatura, H. Ushio, K. Okumura, C. Ra, S. Akira, H. Ogawa: Protective role of mast cells in bacterial infection required intact toll-like

receptor (TLR)4. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA, 2001.

5) V.Supajatura, H. Ushio, K. Okumura, C. Ra, S. Akira, H. Ogawa: Peptidoglycan induced Th2-like cytokines via toll-like receptor (TLR)2 of mast cells.4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland,USA,2001.

6)V.Supajatura, H. Ushio, A. Wada, K. Yahiro, P. Warnnissorn, K. Okumura, H. Ogawa, T. Hirayama: Direct activation of mast cells by helicobacter pylori-derived VacA. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland,USA,2001.

7)Y.Furumoto, S.Nunomura, J.Rivera, C. Ra: Distinct role of each tyrosine of the Fc ϵ RI α chain ITAM in IgE-mediated mast cell activation. 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland,USA,2001.

8)Suzuki I, Kishida MK, Aoki TA, Kitanaka SK, Hamada MH, The effects of nasal spray of Psidium guajava for cedar pollinosis, World Allergy Organization Congress-XVIII ICACI, Vancouver, Canada

海外
なし

8. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

1) 新規ポリアセチレン配糖体及びそれを含有する組成物、特開 2001-233888。

2) 新規フラボノイド配糖体及びそれを含有する組成物、特開 2001-233889。

3) 新規なケイヒ酸誘導体並びにこれを用いた組成

物、抗アレルギー剤及び抗炎症剤、特願
2001-267814。

4) 抗アレルギー剤、特願 2001-267815、特開
2001-316398。

5) 新規なオルシノール誘導体及びこれを用いた組
成物、抗アレルギー剤、特願 2002-061259、特開
2001-316398。

6) 新規なフロログルシノール誘導体及びこれを用
いた組成物、抗アレルギー剤、特願 2002-061259、
特開 2001-316398。

7) フロログルシノール誘導体を用いた抗アレルギー
剤及び抗炎症剤、特願 2001-267813、特開
2002-073265。

8) 新規なケイヒ酸誘導体並びにこれを用いた組成

物、抗アレルギー剤及び抗炎症剤、特願
2001-267814、特開 2002-073392。

9) 点鼻剤およびその製法、特願 2002-235007、特
開 2002-073392。

10) 作成されるデータベースには、知的財産権
発生する可能性があり、今後公開の過程でその権利
の行使などについて、東京理科大学の承認 T L O 等
と相談の予定である。

2. 実用新案特許 なし

3. その他 なし

Ⅱ. 平成 15 年度総括報告書

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究
—平成15年度総括報告—

主任研究者 鈴木五男 東邦大学第二小児科助教授
分担研究者 鈴木政雄 東京理科大学薬学部製薬学科講師
北中 進 日本大学薬学部教授
羅 智靖 日本大学大学院医学研究科分子細胞免疫・アレルギー学講座教授
鈴木五男 東邦大学第二小児科助教授

研究要旨：本研究の目的は抗アレルギー作用を有する天然薬物の開発にある。そこで本年度は以下4つのテーマを作成し、検討した。

1) 医薬品開発、薬剤師の情報活動に必要な情報源の構築と民間薬の情報について①新規天然薬物の開発や活性予測や民間薬等の情報源としてのデータベース作成、②活阻害機構が明確なCOXをモデルにした阻害模式図からP、COX阻害が明らかな植物成分に適用して阻害模式図の妥当性を確認、並びに平面構造における活性予測の可能性を検討、③薬局等における抗アレルギー関連商品の販売状況とその評価、④薬局等で必要な情報の調査、⑤商品の広告情報など検討した。2) シジュウム、ホップ、アカメガシワ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶などの生薬について活性成分の解明と作用機序について検討した。3) IgE-Fc・RI-マスト細胞軸を巡るアレルギー炎症増悪回路の中心的を演じるマスト細胞の多彩な役割を明らかにし、先ずそのマスト細胞活性化の分子的を明らかにし、生薬抽出物質におけるアレルギー抑制物質の作用機構を検討した。4) 臨床的検討として、抗アレルギー作用を有する植物、シジュウムのエキスをを用い、点鼻液を作成し、鼻アレルギーに対する効果を検討した。

その結果、1) データベースは現時点ではほぼ満足できるものが作成されたが、定期的に追加・評価が必要である。アンケートでは薬局は患者の要求する情報の70%以上が窮しており、情報不足が考えられる。多数の患者は薬局に民間薬情報を求めており、患者への対応が重要であり、その情報源としてのデータベースは有効に働くものと期待される。また作成された阻害模式図は構造上の類似性の構造情報により、阻害の有無や強さをある程度予測でき、医療などにも有効利用が可能である。COXの阻害模式図は、多くの植物成分で有用性が確認でき、簡易的な方法であり、開発研究や薬局などに有用な手段となると考えられる。2) シジュウムの抗アレルギー作用の一部は、Tr1細胞活性性によるTh1/Th2バランス調節や活性化Th2細胞の選択的アポトーシスを介する可能性がある。また、Th2細胞が病因となるアレルギー疾患ばかりでなく、Tr1細胞が抑制の中心となるがんの治療にも有用だと考えられる。またホップ、紅雪茶、アカメガシワ果実、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草も有望な抗アレルギー活性を持つ機能性食品と考えられ、今後の検討をしたい。3) 甘遂より得られた化合物の一が、マスト細胞活性化に重要である各種

のシグナル伝達分子の活性化を抑制し、マスト細胞のメディエーターの放出を効果的に抑制する物質であることが明確になった。また、細胞毒性が極めて低いことなどから今後、有望な抗アレルギー薬としての展開が期待される。またシジュウムエキスがFcεRIの発現を低下させる効果を持つことを明らかにした。今後は、エキス中に含まれるFcεRIの発現を低下させる成分の同定、またヒトFcεRI発現への影響を検討する。4) シジュウム点鼻液は鼻アレルギーに治療に有効と思われ、今後の新規薬物の開発に繋がるものと考え。

今後これらの天然植物がアレルギー疾患を抑制する新規薬物の開発につながるものと考え。

A: 研究目的: 1) 医薬品開発、薬剤師の情報活動に必要な情報源の構築と民間薬の情報の質やその必要性に関し①新規天然薬物の開発や活性予測や民間薬等の情報源としてのデータベース作成、②活阻害機構が明確なCOXをモデルにした阻害模式図からP、COX阻害が明らかな植物成分に適用して阻害模式図の妥当性を確認、並びに平面構造における活性予測の可能性を検討、③薬局等における抗アレルギー関連商品の販売状況とその評価、④薬局等で必要な情報の調査、⑤商品の広告情報など検討した。2) シジュウム、ホップ、アカメガシワ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶などの生薬について活性成分の解明と作用機序について検討した。3) IgE-FcεRI-マスト細胞軸を巡るアレルギー炎症増悪回路の中心的を演じるマスト細胞の多彩な役割を明らかにし、先ずそのマスト細胞活性化の分子的を明らかにし、生薬抽出物質におけるアレルギー抑制物質の作用機構を検討した。4) 臨床的検討として、抗アレルギー作用を有する植物、シジュウムのエキスを用い、点鼻液を作成し、鼻アレルギーに対する効果を検討した。

B: 研究方法:

1) ①データの確認・追加並びにデータベー

スの一項目として、民間薬の評価をTLC、HPLCによるパターン分析で試みる。②蓄積されたデータにCOX阻害模式図を適用しその有用性を確認し、三次元構造より予測可能にするため、平面構造に変換し、活性予測を試みる。③、④は昨年の調査の解析並び民間薬の副作用の聞き取りを行う。⑤メディアに見られる民間薬の広告の質を「食品として販売に供する物に関する行なう健康保持増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化の監視指導と王に関する指針(ガイドライン)」を元に調査を行う。

2) シジュウム、ホップ、アカメガシワ果実、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶の抽出、活性成分の単離及び構造決定した。その中でシジュウムの葉、樹皮、根の熱水ならびにEtOH抽出エキスを作成し、ヒト末梢血単核球細胞をCD3抗体、PHAで刺激し試料を加え、IFN-γ及びIL-4を定量し、ELISPOT法で解析し、さらにCD3陽性細胞をCRTH2陽性細胞と陰性細胞に分けて培養後、アポトーシスを測定した。またOVAで免疫したC57BL/6マウス脾細胞よりT細胞を分離し、抗原提示細胞の下でOVA刺激し試料を加え、Th1、Th2におけるアポトーシスを検討した。RT-PCRでTh2特異的なGATA-3、制御性T細胞特異的なFOXP3 mRNA発現を解析した。各試料をin

vitro での Th1、Th2、Tr1 細胞誘導時に混合し、誘導に伴う増殖を測定した。また試料を投与した B6 マウスの皮下に B16 メラノーマ細胞を移植し、腫瘍増殖および脾臓での IL-4、IL-10、TGF- β 、IFN- γ 生産能と Tr1 細胞活性を測定した。NO 産生抑制作用はマクロファージ様株化細胞 RAW264.7 を用い、IFN- γ 及び LPS 添加し培養後、NO₂-を Griess 法で定量した。また、NF κ B の活性化の影響をゲルシフト法で、I κ B 分解抑制作用をウエスタンブロット法で検討した。iNOS 蛋白質の測定は SDS-PAGE に供し求めた。ヒスタミン遊離抑制試験は、ラット腹腔マスト細胞を用い、HPLC 法でヒスタミンを定量した。

3) 甘遂よりジテルペノイドを精製し、ラットマスト細胞株 RBL-2H3 を用いて β -Hexosaminidase 放出を指標にスクリーニングを行い、脱顆粒抑制効果が認められたジテルペノイドにおいて、マウス骨髄由来培養マスト細胞(BMMC)を用いて作用機構の解析した。またシジュウムの根、葉、樹皮から熱水およびエタノール抽出したエキスの Fc ϵ RI 発現を検討した。BMMC をエキス存在下で 96 時間培養し、培養後の Fc ϵ RI 発現を Flow Cytometry および RT-PCR を用いて解析した。

4) エタノールで抽出したシジュウムのエキスを用いて、7.5%シジュウム点鼻液を作成した。コントロール点鼻液はシジュウムを除いて作成した。対象は鼻アレルギー患者 122 名、シジュウム使用群は 96 名、コントロール群は 26 名。方法は 1 週間の観察後 2 週間シジュウムもしくはコントロール点鼻液を 1 日 2-3 回投与し、臨床像を鼻アレルギー日誌により判定し、鼻粘膜所見の変化を検討した。一部患者の鼻汁を採取し、好酸球数及びヒスタミン、ECP を測定した。

C. 結果及び考察：

1) ①甜茶、シジュウム、紫蘇等の製品の実験的検討では、TLC、HPLC とも製品相互の違いを認めたが、明確なパターンを示す条件に至らなかった。②既に収集した成分データを整理し、COX 阻害作用が明白である成分と類似した構造をもつ化合物を、平面構造式を用いた酵素阻害機構の比較により、阻害活性と構造の関係が明示でき、医療に活用できる情報が可能となった。③、④シジュウム、キンカン、甜茶等の副作用に関する追跡調査では比較的軽く、薬局での民間薬の評価は情報量を危惧するも効用は認めることが多い。安全性では「安全でない」とするものが相当数いた。民間薬は他の治療法との補完的役割は「有効でない」とする評価は少なく、その効用を可なりあった。⑤web 上、約 3 割に不適切と判断される広告が見られ、広告依頼者の第一義的責任者である製造販売業の広告にも約 3 割が不適切な広告であった。

2) シジュウムの葉、樹皮、根の熱水並びに EtOH 抽出エキスは全て PHA や抗 CD3 抗体の存在下でヒト末梢血 T 細胞 IFN- γ 産生増強したが、IL-4 に影響しなかった。この増強は主に IFN- γ 産生細胞比の増加によった。シジュウム樹皮熱水抽出物は、ヒト、マウス共に Th2 細胞の選択的なアポトーシスを誘導した。また GATA-3mRNA 及び FOXP3mRNA 発現を与えなかった。各抽出成分は in vitro で Th1 細胞や Th2 細胞の誘導増殖に影響を与えなかったが、IL-10 依存的な Tr1 細胞の誘導に共なる増殖を抑制した。B16 細胞増殖はシジュウムの EtOH 抽出の葉、皮、根で抑制され、熱水抽出の葉で抑制されなかった。経口投与後のマウス脾細胞の Tr1 細胞活性は葉（熱水抽出）で

保持され、葉 (EtOH 抽出) > 皮 (EtOH 抽出) > 根 (EtOH 抽出) の順で抑制された。葉 (EtOH 抽出) 経口投与後のマウス脾臓では、コントロール (無処理または葉 (熱水抽出) 投与群) に比べ IL-4, IL-10, TGF- β 産生が抑制され、IFN- γ 産生が亢進した。皮下移植した B16 細胞増殖は EtOH 抽出の葉 > 皮 > 根の順で抑制され、熱水抽出の葉では抑制されなかった。シジュウム葉エキスから単離した成分 5 種は IL-12 産生を顕著に増加させた。アカメガシワ果皮エキス及びその成分は TNF- α 及び IL-6 産生を抑制した。この抑制機序は I κ B の分解の抑制, NF κ B 活性化の阻止により, TNF- α 及び IL-6 の遺伝子発現を阻害するものであった。ホップの酢酸エチル抽出物よりさらに 3 種の新規フロログルシン誘導体とカルコン誘導体を単離し、その化合物はやや強い NO 産生抑制活性が認められた。紅雪茶から 1 種の新規化合物を含む 3 種の化合物を単離し、その化合物はやや強い NO 産生抑制活性を示した。ホソバキシンソウ、阜康阿魏、猫眼草よりヒスタミン遊離抑制及び NO 産生抑制物質を単離した。

3) 甘遂の RBL-2H3 を用いたスクリーニングより、脱顆粒抑制能が認められた化合物の一つは、脱顆粒のみならず、LTC₄, PGD₂, PGE₂ 合成も有意に抑制した。またシグナル伝達分子のレベルでは細胞外 Ca 流入を濃度依存的に抑制し、PLC γ , Syk, Erk1/2 および cPLA₂ の活性化を顕著に阻害した。また今回行った濃度において細胞毒性は全く認められなかった。またシジュウムの全てのエキスで Fc ϵ RI の発現低下が認められたが、特に EtOH 抽出の根で顕著であった。また、このエキスには IgE と Fc ϵ RI の結合を阻害する効果は無く、また c-Kit や Fc γ RII/III の発現にも影響を及ぼ

さなかった。さらに RT-PCR を用いた解析により、このエキスは α 鎖の発現に影響しないが、 β あるいは γ 鎖の発現を低下させていることが明らかになった。

4) シジュウム群では臨床症状の改善は著明改善 13.5%、軽度改善以上が 70.6%であった。コントロール群は軽度改善以上が 23.1%であった。また鼻症状はくしゃみ、鼻水の改善が鼻閉に比べ有意であった。鼻粘膜所見では鼻汁量 71.9%、鼻粘膜色調 62.5%、腫脹 41.7%に改善を認めた。鼻汁好酸球数はシジュウム群で有意に低下していた。また鼻汁 ECP 値はシジュウム群で 31.3 \pm 13.6 μ g/l が 17.4 \pm 10.1 μ g/l と有意に減少し、ヒスタミン値も有意に減少していた。

D. 考察および結語： 1) データベースは定期的に評価が必要である。阻害模式図は構造上の類似性の構造情報により、阻害の有無や強さをある程度予測でき、医療などにも有効利用が可能である。薬局は患者の要求する情報の 70%以上が窮しており、情報不足が考えられる。また各種メディアにある商品広告からの情報は、必ずしも満足なものでなく、その改善が必要であろう。COX の阻害模式図は、多くの植物成分で有用性が確認でき、簡易的な方法であり、開発研究や薬局などに有用な手段となると考えられる。多数の患者は薬局に民間薬情報を求めており、患者への対応が重要であり、その情報源としてのデータベースは有効に働くものと期待される。2) シジュウムの抗アレルギー作用の一部は、Tr1 細胞活性による Th1/Th2 バランス調節や活性化 Th2 細胞の選択的アポトーシスを介する可能性がある。また、Th2 細胞が病因となるアレルギー疾患ばかりでなく、Tr1 細胞が抑制

の中心となるがんの治療にも有用だと考えられる。また ホップ、紅雪茶、アカメガシワ果実、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草も有望な抗アレルギー活性を持つ機能性食品と考えられ、今後の検討をしたい。3) 甘遂より得られた化合物の1が、マスト細胞活性化に重要である各種のシグナル伝達分子の活性化を抑制し、マスト細胞のメディエーターの放出を効果的に抑制する物質であることが明確になった。また、細胞毒性が極めて低いことなどから今後、有望な抗アレルギー薬としての展開が期待される。またシジュウムエキスが $Fc\epsilon RI$ の発現を低下させる効果を持つことを明らかにした。今後は、エキス中に含まれる $Fc\epsilon RI$ の発現を低下させる成分の同定、またヒト $Fc\epsilon RI$ 発現への影響を検討する。4) シジュウム点鼻液は鼻アレルギーに治療に有効と思われ、今後の新規薬物の開発に繋がるものとする。

E. 学会発表

1. 羅智靖 第 27 回日本アレルギー学会認定医教育セミナー（教育講演）アレルギー学総論 2003.
2. 羅智靖 第 53 回日本アレルギー学会総会（教育講演）マスト細胞活性化分子 2003.
3. 羅智靖 第 67 回日本皮膚科学会東京支部学術大会（教育講演）自然免疫からアレルギーまで
4. 羅智靖 第 40 回日本小児アレルギー学会（招待講演）抗アレルギーの分子病態に応じた 21 世紀型治療戦略 2003.
5. 高橋恭子, 羅智靖 第 53 回日本アレルギー学会総会（シンポジウム） $Fc\epsilon RI$ 受容体 I を標的とした免疫療法の応用 2003.
6. 下川敏文, 羅智靖: $Fc\alpha R$ (CD89) 遺伝子の発現を調節する核内因子の解析第 53 回日本アレルギー学会総会
7. 岡田壮令, 相良博典, 太田真弓, 川津博子, 中尾篤人, 羅智靖, 福田健: $TGF-\beta / Smad2$ シグナル伝達の気道リモデリングへの関与 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
8. 鈴木良弘, 吉丸哲郎, 松井隆, 井上寿男, 新出理, 布村聡, 羅智靖: マスト細胞活性化に伴って生成する H_2O_2 は $Fc\epsilon RI$ シグナル伝達における細胞内 Ca 制御に関与する 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
9. 吉丸哲郎, 鈴木良弘, 松井隆, 井上寿男, 新出理, 布村聡, 羅智靖: マスト細胞活性化に伴って superoxide と H_2O_2 が異なる経路で産生される 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
10. 松井隆, 鈴木良弘, 吉丸哲郎, 井上寿男, 新出理, 羅智靖: 金は抗原や銀とは異なる ROS 依存性マスト細胞活性化を惹起する 第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
11. 井上寿男, 鈴木良弘, 吉丸哲郎, 松井隆, 新出理, 秋久俊博, 羅智靖: 天然物由来抗酸化性化合物のマスト細胞活性化抑制の作用機序第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
12. 布村 聡, 古本恭子, 寺田知新, Rivera J., 羅智靖: $Fc\epsilon RI\beta$ 鎖を介した抑制性シグナル伝達の分子機構第 53 回日本アレルギー学会総会 2003.
13. 権寧博, 羅智靖: Innate Immunity Toll-like receptor4 を介した情報伝達経路のマスト細胞活性化における役割、(シンポジウム) 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003.
14. 権寧博, 堀江孝至, 羅智靖: Lipopolysaccharide (LPS) によるマスト細胞活性化における dsRNA-activated protein kinase (PKR) の役割 日本呼吸器学会、2003.
15. 権寧博, 羅智靖: LPS によるマスト細胞活性化における dsRNA-activated protein kinase (PKR) の役割 日本免疫